

Sesja 15. Zaburzenia neurologiczne w chorobach wewnętrznych

Przewodniczą: prof. Ryszard Podemski, prof. Krystyna Pierzchała

Encefalopatia nadciśnieniowa

Wojciech Kozubski, Maria Łukasik 100

Neurologiczne powikłania chorób układu krwiotwórczego

Przemysław Nowacki, Barbara Zdziarska 101

Encefalopatie metaboliczne

Krystyna Pierzchała 102

Zespoły neurologiczne w chorobach tkanki łącznej

Maria Ejma 103

Encefalopatia nadciśnieniowa

Wojciech Kozubski, Maria Łukasik

Katedra Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Encefalopatia nadciśnieniowa jest ostro przebiegającym zespołem, obejmującym bóle głowy, wymioty, zaburzenia widzenia, zaburzenia świadomości, napady padaczkowe oraz ogniskowe lub uogólnione objawy neurologiczne, którym towarzyszy wzrost ciśnienia tętniczego przeważnie do wartości, przy których zostaje zaburzony mechanizm autoregulacji przepływu mózgowego krwi. Zespół ten odpowiednio leczony zazwyczaj jest stanem odwracalnym, ale brak interwencji terapeutycznej może zakończyć się zgonem. Jest to więc jeden ze stanów bezpośredniego zagrożenia życia, wymagający natychmiastowego postępowania leczniczego w warunkach szpitalnych.

Niektórzy autorzy klasyfikują encefalopatię nadciśnieniową jako jedną z form tzw. zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*), będącego pojęciem szerszym i obejmującego schorzenia, których wspólną cechą, poza wyżej opisanym obrazem klinicznym, jest stwierdzane w badaniach neuroobrazowych przejściowe uszkodzenie przede wszystkim tyłomózgowia. Zespół ten może być konsekwencją nadciśnienia tętniczego (jak to ma miejsce w encefalopatii nadciśnieniowej), późnego stadium zatrucia ciążowego, zespołu hemolityczno-mocznicowego, zakrzepowej plamicy małopłytkowej, leczenia immunosupresyjnego lub jałtrogennego działania leków (np. cisplatyny, inhibitorów kalcineuryny, interferonu α).

U podstaw patogenetycznych encefalopatii nadciśnieniowej leżą zaburzenia w układzie autoregulacji mózgowego przepływu krwi, którego rolą jest utrzymanie stałego przepływu krwi niezależnie od wahań wartości układowego ciśnienia tętniczego. Efektem działania układu jest skurcz tętniczek mózgowych w przypadku wzrostu ciśnienia tętniczego i ich rozszerzenie przy niedociśnieniu. Zakres średniego ciśnienia tętniczego, zapewniający utrzymanie prawidłowego przepływu mózgowego u osób zdrowych, waha się od 60 do 120 mm Hg (średnie ciśnienie tętnicze [MBP, *mean blood pressure*] = [ciśnienie tętnicze rozkurczowe + 0,3]/[ciśnienie tętnicze skurczowe – ciśnienie tętnicze rozkurczowe]).

Istnieją dwie teorie na temat patofizjologii encefalopatii nadciśnieniowej. Pierwszą z nich, znajdującą coraz szersze potwierdzenie w nowoczesnych badaniach neuroobrazowych, jest teoria obrzęku naczyniopochodnego. Wzrost ciśnienia tętniczego istotnie zaburza mechanizmy autoregulacji, czego efektem jest rozszerzenie tętniczek mózgowych, zaburzona funkcja śródbłonna i przerwanie bariery krew–mózg. Przemieszczone do przestrzeni zewnątrzkomórkowej (głównie istoty białej) osoczne oraz elementy morfotyczne krwi powodują naczyniopochodny obrzęk mózgu.

Teorią alternatywną jest teoria obrzęku cytotoksycznego, która zakłada, że gwałtowny wzrost ciśnienia powoduje skurcz naczyń, którego konsekwencją jest zmniejszenie przepływu mózgowego i niedokrwienie mózgu wskutek uszkodzenia komórek śródbłonna i wewnątrztręt-

niczej zakrzepicy. Efektem niedokrwienia jest obrzęk cytotoksyczny w strefie granicznej między obszarami zaopatrzenia głównych pni tętniczych.

Jest prawdopodobne, że w początkowej fazie choroby rozwija się obrzęk naczyniopochodny, który bez wdrożenia odpowiedniej terapii prowadzi do nieodwracalnych zmian niedokrwiennych oraz obrzęku cytotoksycznego.

Szczególne predylekcyjne do powyższych zmian obszarów tyłomózgowia najprawdopodobniej wiąże się z niejednorodnym współczulnym unerwieniem naczyń opony miękkiej. Badania ultrastrukturalne wykazały, że liczba włókien współczulnych jest największa w obszarze zaopatrzenia tętnicy szyjnej wewnętrznej, mniejsza w okolicach potylicznych, a najmniejsza w obszarze zaopatrzenia tętnicy podstawnej. Różnice w unerwieniu autonomicznym tętnic przesywających istoty białej w sytuacji zwiększonego przepływu mózgowego mogą skutkować lokalizacją obrzęku głównie w tyłomózgowiu.

Z uwagi na to, że encefalopatia nadciśnieniowa jest konsekwencją gwałtownego wzrostu ciśnienia tętniczego, sytuacją predysponującą do takiego stanu może być niewłaściwie kontrolowana farmakologicznie choroba nadciśnieniowa, nagłe przerwanie leczenia hipotensyjnego, guz chromochłonny nadnerczy, koarkcja aorty, zwężenie tętnicy nerkowej, ostra lub przewlekła niewydolność nerek w przebiegu zapalenia kłębków nerkowych lub zespołu nercycowego. Encefalopatia nadciśnieniowa może wystąpić w przebiegu chorób układowych tkanki łącznej, w uzależnieniu od kokainy lub amfetaminy bądź jako efekt przyjmowania innych środków stymulujących.

Charakterystycznymi wykładnikami neuropatologicznymi encefalopatii nadciśnieniowej są zmiany naczyniowe, obejmujące zakrzepicę i włóknistą martwicę tętniczek mózgowych oraz zmiany miąższowe, spośród których na plan pierwszy wysuwają się cechy obrzęku oraz mikroogniska krwotoczne. Zmiany te mają charakter rozsiany, obecne są obustronnie, symetrycznie lub asymetrycznie w istocie białej i na granicy korowo-podkorowej, przede wszystkim płatów potylicznych, a także obszarów tzw. ostatniej łąki, zwłaszcza na pograniczu dorzecza tętnicy środkowej i tylnej mózgu.

Jednym z pierwszych objawów encefalopatii nadciśnieniowej są, obok wzrostu ciśnienia tętniczego, nudności i wymioty oraz ból głowy. Obserwuje się także zaburzenia świadomości, zaburzenia pamięci, orientacji i koncentracji, rzadziej pobudzenie ruchowe. Spośród objawów ogniskowych najczęściej spotykane są zaburzenia widzenia pod postacią widzenia za mgłą, kwadrantowych ubytków pola widzenia, niedowidzenia połowicznego jednoimiennego, a nawet ślepoty korowej. Możliwe są również omamy wzrokowe. U większości chorych występują napady padaczkowe częściowe lub pierwotnie bądź wtórnie uogólnione, przeważnie toniczno-kloniczne, nierzadko gromadne.

Badaniem neuroobrazowym o znaczeniu diagnostycznym jest badanie rezonansu magnetycznego (MRI). Obserwowane w nim odchylenia od stanu prawidłowego mają związek ze strefą obrzęku, która, jak wspomniano powyżej, rozmieszczona jest zazwyczaj symetrycznie, przede wszystkim w istocie białej okolic tylnych mózgowia, tj. płatów potylicznych i tylnych partii płatów ciemienio-

wych. Zaoszczędzona pozostaje okolica bruzdy ostrogowej oraz struktury przystrzałkowe płatów potylicznych, co pozwala na zróżnicowanie takiego obrazu z obustronnym niedokrwieniem w zakresie tętnicy mózgu tylniej.

Leczenie encefalopatii nadciśnieniowej opiera się na bardzo agresywnym działaniu hipotensyjnym. Lekami z wyboru są dożylnie środki hipotensyjne, jak nitroprusydek sodu, labetalol oraz blokery kanału wapniowego.

Neurologiczne powikłania chorób układu krwiotwórczego

Przemysław Nowacki¹, Barbara Zdziarska²

¹Katedra i Klinika Neurologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

²Katedra i Klinika Hematologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Wydłużenie czasu przeżycia w białaczkach i chłoniakach sprzyja dłuższej ekspozycji układu nerwowego na te choroby, zwiększając ryzyko wystąpienia powikłań neurologicznych. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) zdecydowanie pogarsza rokowanie, skracając czas przeżycia chorych. Z terapeutycznego punktu widzenia najważniejsze powikłania neurologiczne w ostrych białaczkach i chłoniakach niezłośliwych związane są z naciekami w układzie nerwowym, zespołem nadmiernej lepkości i zakażeniami.

Nacieki białaczkowe lub chłoniakowe występują najczęściej w oponach miękkich (meningoza). Mają one zwykle charakter hematogeny. Penetracja nacieków wzdłuż przestrzeni okołonaczyniowych w głąb mózgowia zdarza się rzadko. Są one wówczas zlokalizowane powierzchownie, w pobliżu zajętych opon. Meningoza może rozwijać się w każdym okresie choroby zasadniczej, niezależnie od wysokości leukocytozy we krwi obwodowej. W badaniu pośmiertnym, w ostrej białaczce limfoblastycznej, meningoza występuje w około 60% przypadków, w ostrych białaczkach szpikowych w 20%, w przełomie blastycznym przewlekłej białaczki szpikowej w 40%, a w chłoniakach niezłośliwych o wysokiej złośliwości u około 50% pacjentów. Objawy kliniczne meningozy to rozlane, narastające bóle głowy, nudności i wymioty. W ciężkiej meningozie dominującym objawem jest senność. Objawy rozwijają się burzliwie lub stopniowo, przez kilka dni. W typowej dla meningozy lokalizacji na podstawie mózgu zajęte mogą być praktycznie wszystkie nerwy czaszkowe (najczęściej nerwy II, III, IV i VI oraz VII). Należy wyraźnie zaznaczyć, że objawy oponowe często nie występują, nawet w zaawansowanej meningozie. U wielu chorych, zwłaszcza z chłoniakami o wysokiej złośliwości, objawy meningozy mogą być bardzo dyskretne, na przykład tylko bóle głowy bez objawów oponowych. Niekiedy objawy wskazują na zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych kanału kręgowego. Dominują wówczas rozlane bóle pleców lub okolicy lędźwiowo-krzyżowej, bóle kończyn, zwłaszcza dolnych, często połączone z arefleksją, a niekiedy z niedowładem wiotkim, głównie dosiebnych grup mięśniowych. Objawy kliniczne meningozy mogą wystąpić w każdym okresie choroby podstawowej, a niekiedy wręcz wyprzedzać ujaw-

ienie się innych objawów białaczki lub chłoniaka. Meningoza bywa pierwszym wykładnikiem nawrotu choroby, bowiem opony mózgowo-rdzeniowe stanowią rezerwuuar komórek białaczkowych i chłoniakowych. Dawniej chorzy ginęli w czasie pierwszej meningozy lub rzadko przeżywali pierwszy jej rzut, obecnie zdarzają się przypadki przeżycia kilku epizodów meningozy.

Nacieki w przestrzeni nadtwardówkowej, samej oponie twardej i przestrzeni podtwardówkowej występują częściej w kanale kręgowym. Dotyczy to zwłaszcza szpiczaka mnogiego i chłoniaka Burkitta. Objawy wynikające z zajęcia struktur nerwowych kanału kręgowego mogą rozwijać się w każdym okresie trwania choroby podstawowej, tym niemniej ryzyko to zwiększa się z czasem ekspozycji układu nerwowego na białaczkę lub chłoniak. Pierwszym objawem nacieków białaczkowych lub chłoniakowych w kanale kręgowym jest jedno- lub obustronny, rozlany ból, z promieniowaniem w zależności od wysokości zajęcia kanału kręgowego do barku, łopatki, wzdłuż żeber lub do okolicy lędźwiowo-krzyżowej. W naciekach ograniczonych, na przykład w grudkowych postaciach chłoniaków, ból od początku może mieć postać korzeniową, sugerując radikulopatię spondylogenną. Istotną cechą bólu w przebiegu nacieku nowotworowego jest jego postępujący charakter. W białaczce włochatokomórkowej bóle kręgosłupa są istotnym i wczesnym objawem klinicznym choroby. Faza zewnątrzrdzeniowa (korzeniowa) trwa krótko, przechodząc w fazę porażenną. Niekiedy wielopoziomowe nacieki nowotworowe, zwłaszcza w chłoniaku Burkitta, potrafią zajmować liczne korzenie rdzeniowe, prowadząc do objawów klinicznych, sugerujących ostry zespół Guillaína-Barrègo [18].

Komórki białaczkowe lub chłoniakowe gromadzą się też w świetle naczyń, wywołując leukostazę. Doprowadza ona niekiedy do całkowitego wypełnienia większości naczyń. Istotną rolę odgrywają mechanizmy oparte na aktywności cząstek adhezyjnych na powierzchni blastów i komórek śródbłonna: NCAM (*neural cell adhesion molecule*) czy cząstka adhezyjna CD44. Nasilenie leukostazy pozostaje w ścisłej korelacji z wysokością leukocytozy we krwi obwodowej. W pełni zdefiniowana leukostaza pojawia się w czasie hiperleukocytozy ponad 100, a zwłaszcza ponad 200 G/l. Ponadto, bardzo istotne znaczenie w rozwoju leukostazy ma wielkość komórek nowotworowych. Leukostazę obserwowano najczęściej w przełomie blastycznym przewlekłej białaczki szpikowej, a dalej w kolejności w: ostrej białaczce mieloblastycznej, chłoniakach niezłośliwych o wysokiej złośliwości i ostrej białaczce limfoblastycznej. Wynikiem rozległej leukostazy jest zespół hiperleukocytarny lub nadmiernej lepkości, manifestujący się szumami i zawrotami głowy, zwłaszcza nieukładowymi, z uczuciem niepewności chodu.

Zakażenia OUN u chorych na białaczki i chłoniaki rozwijają się na podłożu obniżonej odporności w przebiegu choroby zasadniczej i stosowanego leczenia. Częstość powikłaniem są grzybice, choć możliwe są także zakażenia wieloma innymi patogenami.

Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w powikłaniach neurologicznych u chorych na białaczki i chłoniaki obejmuje neuroobrazowanie i badanie płynu mózgo-

wo-rdzeniowego (pmr). Spośród badań obrazowych najbardziej przydatny jest rezonans magnetyczny, wykonany z podaniem kontrastu. Ocena zmian naciekowych musi być szczególnie wnikliwa, bowiem zwykle jest to meningoza, którą łatwo przeoczyć ze względu na wąski sygnał wzmocnienia w oponach miękkich. Zmiany w pmr sugerujące lub rozstrzygające o rozpoznaniu meningozy to: podwyższone wyjściowe ciśnienie pmr (ok. 50% przypadków), podwyższony poziom białka całkowitego (u ponad 80% chorych), komórki nowotworowe w badaniu cytologicznym pmr, wspartym badaniem immunocytochemicznym oraz w cytometrze przepływowym, wykazanie „intratekalnej” syntezy β 2-mikroglobuliny (marker nowotworowy). W pierwszym badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego komórki nowotworowe identyfikowane są w około 50%, w drugim — w 80%, a w trzecim — w ponad 90% przypadków.

Terapia powikłań neurologicznych obejmuje profilaktykę i leczenie nacieków nowotworowych, profilaktykę i leczenie neuroinfekcji, powikłań neurologicznych chemioterapii w wysokich dawkach, radioterapii oraz związanych z przeszczepem komórek krwiotwórczych. Leczenie powikłań naciekowych polega na dokanałowym stosowaniu cytostatyków, radioterapii oraz wysokich dawek cytostatyków podawanych dożylnie. Profilaktyka meningozy obowiązuje w ostrych białaczkach i chłoniakach limfoblastycznych i chłoniaku typu Burkitta. Zalecana jest także w innych chłoniakach o wysokim stopniu złośliwości, przebiegających z podwyższoną aktywnością LDH i więcej niż jedną lokalizacją pozawęzłową chłoniaka. Wskazana jest także w ostrej białaczce szpikowej mielomonocytozowej i monocytowej (M4 i M5 FAB). Sposób kojarzenia profilaktyki dokanałowej, systemowej i radioterapii określają protokoły terapeutyczne. Leczenie meningozy obejmuje fazę indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego.

Radioterapia obejmuje polem naświetlania opony mózgowej i rdzenia kręgowego. Jest niebezpieczna u chorych po długotrwałej i wysokodawkowanej chemioterapii systemowej, połączonej z profilaktyką dokanałową oraz profilaktycznym napromienianiem mózgowia.

Encefalopatie metaboliczne

Krystyna Pierzchała

Katedra i Klinika Neurologii w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Encefalopatie metaboliczne (EM) to grupa schorzeń, spowodowanych obecnością endogennych toksyn w przebiegu niewydolności narządowej i objawiających się nieprawidłowymi funkcjami mózgu w obszarze psychicznym, intelektualnym i motorycznym.

Wśród objawów klinicznych w różnej konfiguracji i nasileniu występują zmiany osobowości i rytmu dobowego, zaburzenia intelektualne oraz objawy ruchowe, począwszy od nasilonych drżeń, złej koordynacji ruchowej do objawów uszkodzenia układu piramidowego i/lub pozapiramidowego.

Największa różnorodność objawów klinicznych obserwowana jest w encefalopatii wątrobowej (EW). Ze względu na obraz kliniczny i patogenezę, wyróżniamy trzy typy EW: EW subkliniczną, EW ostrą i EW przewlekłą (wrotną). Postać subkliniczna towarzyszy marskości wątroby o średnim nasileniu, a jej objawami są niewielkie zaburzenia funkcji poznawczych, które można wykryć jedynie w testach psychologicznych. W ostrej dekomensacji wątroby, np. u pacjentów w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub zatruciu muchomorem sromotnikowym, obserwowany jest szybki postęp objawów klinicznych od drgawek, poprzez zaburzenia świadomości aż do zgonu. EW przewlekłą cechują zaburzenia zachowania i orientacji, a w stanach krańcowych — zaburzenia świadomości. Czynniki patogenetycznymi w EW są toksyny endogenne, zaburzające funkcje mózgu (amoniak, aminokwasy aromatyczne, peptydy modulujące), powstające w przebiegu różnych procesów biochemicznych oraz przecieku wrotno-układowego. Ponadto w EW dochodzi do powstawania fałszywych neuroprzekazników oraz wzmożonej aktywności neuromodulatorów.

W encefalopatii mocznicowej (EM) sumują się objawy wynikające z niewydolności nerek oraz niekorzystnego wpływu choroby podstawowej, a w kolejnych etapach dializoterapii, transplantacji i immunosupresji. Objawy neurologiczne dotyczą sfery emocjonalno-intelektualnej (apatia, spadek wydolności intelektualnej), jak i ruchowej (drgawki, mioklonie, kurcze mięśniowe, zespół niespokojnych nóg). U podłoża tych zmian leżą zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, nieprawidłowa funkcja przytarczyc (wtórna niedoczynność, nieprawidłowy metabolizm wapnia i magnezu), a także zaburzenie funkcji neuroprzekazników.

Nieprawidłowy metabolizm glukozy może prowadzić do encefalopatii hipo- lub hiperglikemicznej. W encefalopatii hipoglikemicznej (neuroglikopenia — NGP) niedobór glukozy, będącej wyłącznym źródłem energii dla mózgu (ok. 50% glukozy wytworzonej po wchłonięciu węglowodanów jest wykorzystywane przez mózg), powoduje objawy o różnym nasileniu, które pozwalają na wyróżnienie 3 postaci NGP:

- postać ostra NGP może się zaczynać od złego samopoczucia, uczucia głodu, następnie niepokoju, lęku, objawów wegetatywnych, aż do wystąpienia napadów padaczkowych i śpiączki;
- w postaci podostrej objawy rozpoczynają się spowolnieniem psychoruchowym oraz hipotermią; mogą prowadzić do zaburzeń świadomości;
- w postaci przewlekłej NGP występują zmiany zachowania, osobowości oraz obniżenie funkcji intelektualnych.

Encefalopatia hiperglikemiczna występuje w dwu postaciach: jako śpiączka ketonowa i nieketonowa śpiączka hiperosmolarna. W obu tych stanach, będących konsekwencją nieprawidłowej przemiany glukozy i niedotlenienia mózgu, dochodzi do wzrostu stężenia kwasu mlekowego, ciał ketonowych, upośledzenia czynnego transportu błonowego, spadku mózgowego przepływu krwi i zaburzeń neurotransmiterów.

Cukrzycowa śpiączka ketonowa występuje głównie w cukrzycy zależnej od insuliny (typ I), a wyzwalana bywa zakażeniem. Początkowymi objawami są polidypsja i poliuria, następnie hiperwentylacja i śpiączka. Objawy mózgowo towarzyszące hiperglikemii to: częściowe (ruchowe) napady padaczkowe, obniżenie funkcji intelektualnych, różnie nasilone zaburzenia świadomości i cechy ogniskowego uszkodzenia OUN.

Hiperosmolarna śpiączka nieketonowa występuje zwykle w cukrzycy typu 2 (niezależnego od insuliny), również jest prowokowana zakażeniami, niekiedy bywa wywołana jatrogennie (steroidy, wlewy roztworów glukozy). Objawy kliniczne, poza polidypsją, są podobne do występujących w śpiączce ketonowej. Przy znacznym odwodnieniu możliwe jest wystąpienie powikłań ośrodkowych w postaci krwotoków śródczaszkowych pochodzenia żylnego.

Do zmian encefalopatycznych prowadzą również zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej w przebiegu udaru cieplnego, nadmiernej podaży substancji osmotycznie czynnych lub płynów, a także nieprawidłowo prowadzonej hemodializy oraz wyrównywania śpiączki hiperosmolarniej. W tych przypadkach podłożem zaburzeń mózgowych jest hiposmolarność i hiponatremia. Objawy neurologiczne towarzyszące tym stanom są typowe dla encefalopatii. Szczęólnego nadzoru wymaga hiposmolarność, której często towarzyszy hiponatremia. Objawia się ona bólami głowy, wymiotami, niekiedy śpiączką lub napadami padaczkowymi, może sprowokować wystąpienie dodatkowych objawów neurologicznych, tj. mielinolizy środkowej mostu oraz porażenia rzekomoopuszkowego. Leczenie polega na powolnym wyrównaniu niedoboru sodu (zwiększenie stężenia sodu o 1 mmol/h).

W przebiegu schorzeń gruczołów dokrewnych może się również rozwijać encefalopatia o różnym stopniu nasilenia. Nadczynność tarczycy (tyreotoksykoza) może czasem rozpoczynać się objawami neurologicznymi. Do najczęściej spotykanych należą: nerwowość, drażliwość, prokymalna miopatia i wytrzeszcz gałkopożażny, rzadziej: drgawki uogólnione lub zatorowość mózgowa w przebiegu zaburzeń rytmu serca oraz porażenie okresowe. W niedoczynności tarczycy oprócz bólów głowy, nadmiernej senności, spadku funkcji intelektualnych, mogą wystąpić stany splątania. Zaburzenia czynności przytarczyc prowadzą do hiper- lub hipokalcemii. W niedoczynności przytarczyc (pierwotnej, wtórnej, rzekomej) objawy są związane z nadpobudliwością układu nerwowego (drażliwość, parestezje, kurcze mięśni, drgawki) oraz zwapnieniami wewnątrzmożgowymi (otępienie, zespoły pozapiramidowe). W nadczynności przytarczyc prowadzącej do hiperkalcemii, dochodzi do zaburzeń nastroju, orientacji i śpiączki.

Rozpoznanie EM oparte jest w dużej mierze na ukierunkowanych wskaźnikach biochemicznych; pomocne są badanie EEG (szczęólnie w EW), ocena neuropsychologiczna oraz badania neuroobrazowe. Najskuteczniejsze jest leczenie przyczynowe, a leczenie objawowe zależy od dominującego zespołu objawów klinicznych.

Zespoły neurologiczne w chorobach tkanki łącznej

Maria Ejma

Katedra i Klinika Neurologii AM we Wrocławiu

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE, *systemic lupus erythematosus*) jest schorzeniem tkanki łącznej, w którym uszkodzenie układu nerwowego występuje najczęściej (nawet > 77% przypadków). Objawy neurologiczne mogą być pierwszą manifestacją choroby, a w ponad 60% przypadków rozwijają się w ciągu roku od ustalenia rozpoznania SLE. Występują zwykle w aktywnej postaci schorzenia, są rokowniczo niekorzystne i zwiększają jego śmiertelność. Mogą być związane z pierwotnym procesem chorobowym — naczyniowym (częściej) lub immunologicznym, mogą również mieć podłoże wtórne, będące następstwem działań ubocznych leków, zaburzeń metabolicznych lub współistniejących infekcji. Obraz kliniczny może obejmować objawy rozlanego lub ogniskowego uszkodzenia układu nerwowego o różnym stopniu nasilenia.

Typowymi zmianami naczyniowymi u chorych na SLE jest obecność kompleksów immunologicznych w ścianach małych tętnic i tętniczek, niekiedy również okołonaczyniowy naciek zapalny oraz wczesny rozwój zmian miażdżycowych. W przypadkach z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdza się cechy mikroangiopatii zakrzepowej. Pierwotny zespół antyfosfolipidowy może poprzedzać rozwój SLE, może też współistnieć z SLE jako niezależne schorzenie autoimmunologiczne. Następstwem zmian naczyniowych są mikro- i makrozawaty lub krwawienia (śródmózgowe, podtwardówkowe, podpajęczynówkowe).

Czynnikami wskazującymi na zaburzenia immunologiczne, obejmujące układ nerwowy w SLE, są intratekalna synteza immunoglobulin, obecność w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) autoprzeciwciał przeciw antygenom neuronalnym, glejowym, limfocytarnym, przeciw rybosomalnemu białku P, wzrost aktywności prozapalnych interleukin (IL-6, IL-8) oraz współczynnika PMR/surowica IL-6. Stwierdzono, że wzrost mian tych przeciwciał oraz poziomu interleukin korelował z aktywnością choroby.

Zgodnie z propozycją Amerykańskiego Zrzeszenia Reumatologicznego, od 1999 roku objawy neurologiczne i psychiatryczne włączone są do kryteriów diagnostycznych SLE. Wyróżniono 19 zespołów, obejmujących uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół naczyniowo-mózgowy, zespół demielinizacyjny, ból głowy, zaburzenia ruchowe — płasawica, mielopatia, drgawki, ostre stany dezorientacji, zaburzenia lękowe, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia nastroju, psychozy) oraz obwodowego układu nerwowego (ostry zapalny demielinizacyjny zespół wielokorzeniowo-nerwowy Guillaina-Barrégo, zaburzenia autonomiczne, mononeuropatie, miastenia, neuropatie nerwów czaszkowych, uszkodzenie spłotów

nerwowych, polineuropatie). Zespoły te mogą współistnieć ze sobą lub występować w sposób izolowany, mogą również mieć charakter nawracający.

Jak wynika z najnowszego piśmiennictwa, u chorych na SLE obserwowano również zespoły wykraczające poza przedstawioną powyżej klasyfikację. Należą do nich: odwracalna tylna encefalopatia, limbiczne zapalenie mózgu, zespół mózdzkowy, zespół rzekomego guza mózgu lub zespół odwracalnego, ogniskowego deficytu neurologicznego o podłożu odmiennym od naczyniowego lub demielinizacyjnego, dobrze reagujący na leczenie steroidami.

Badanie MR nadal pozostaje „złotym standardem” w diagnostyce mózgowych powikłań SLE, chociaż prawidłowy jego wynik nie wyklucza uszkodzenia mózgu w przebiegu choroby. Czulość MR u chorych na SLE wynosi 50–87%. Stwierdzone zmiany nie są specyficzne. Zwykle obejmują zanik mózgu, zmiany niedokrwienne lub krwotoczne oraz uszkodzenie istoty białej. W populacji chorych z nowo zdiagnozowanym SLE zmiany w MR mózgu wykazano w 25%; u bezobjawowych chorych znajdowane są w 16–52% przypadków.

Wiele dodatkowych danych dotyczących uszkodzenia OUN wnoszą bardziej zaawansowane techniki obrazowania, takie jak: SPECT, PET, MRS (spektroskopia MR), DWI (obrazowanie dyfuzyjne MR), DTI (tensor dyfuzji). Badania te wykazały obniżenie perfuzji mózgu w aktywnych postaciach SLE (szczególnie w czołowych, grzbietowo-bocznych i środkowych częściach płata skroniowego), zmiany zapalne i ubytek struktur istoty białej oraz zaburzenia metaboliczne w istocie białej mózgu (obniżenie poziomu N-acetylo asparagianinu, wzrost współczynnika cholina/kreatyna — Cho/Cr), które mogą wyprzedzać pojawienie się hiperintensywnych ognisk w obrazach T2-zależnych MR. Stwierdzono progresję zmian wraz z czasem trwania choroby i stopniem uszkodzenia układu nerwowego, jak również korelację między współczynnikiem Cho/Cr a liczbą uszkodzeń w istocie białej oraz obecnością zaburzeń poznawczych. U chorych z uszkodzeniem funkcji wzrokowo-przestrzennych oraz pamięci świeżej częściej stwierdzano obniżenie perfuzji w lewej okolicy ciemieniowej i potylicznej w badaniu SPECT.

Objawy deficytu neurologicznego w **twardzinie układowej** (SS, *systemic sclerosis*) występują częściej niż pierwotnie przypuszczano. Uszkodzenie OUN (najczęściej bóle głowy) stwierdzono u 27% chorych, natomiast uszkodzenie obwodowe (głównie w postaci polineuropatii czuciowo-ruchowej i aksonalnej, mnogiej mononeuropatii, trójdzielnej neuropatii, zespołów z ucisku) — w 39% przypadków. U chorych na SS wykazano wysoki poziom zmęczenia i objawów depresyjnych, częściej — łagodny napadowy pozycyjny zawrót głowy, w pojedynczych przypadkach — nagły obustronny ubytek słuchu, jako pierwszy objaw choroby. Uszkodzenie układu nerwowego w twardzinie ograniczonej obserwowano głównie w postaci linijnej. W ponad 50 przypadkach linijnej twardziny czaszkowo-twarzowej opisywano ogniskowe objawy deficytu ośrodkowego, napady drgawkowe, zapalenie lub zanik nerwu wzrokowego, neuralgię nerwu V, kurcze mięśni żwaczy, zaburzenia zachowania i funkcji poznawczych, uszkodzenie istoty białej w obrazach MR, intratekalną

produkcję IgG oraz obecność oligoklonalnych prążków w PMR. Wśród objawów obwodowych często donoszono o zespole cieśni nadgarstka. U większości chorych na SS, niezależnie od jej postaci, występują objawy zapalenia mięśni, w części przypadków pełnoobjawowy zespół nakładania twardziny z zapaleniem wielomięśniowym i/lub skórno-mięśniowym, w pojedynczych przypadkach współistnienie miastonii.

Objawy neurologiczne poprzedzają rozpoznanie **zespołu Sjögrena** w ponad 80% przypadków. Uszkodzeniu ulega zazwyczaj obwodowy układ nerwowy. Najczęstszym zespołem jest oporna na leczenie neuropatia, zwykle symetryczna aksonalna czuciowo-ruchowa, rzadziej neuropatia czuciowa, czaszkowa lub mnoga mononeuropatia. Wyjątkowo opisywano zapalenie mięśni, zespół wielokorzeniowo-nerwowy, neuropatie autonomiczne lub inne rodzaje neuropatii. Uszkodzenie OUN ma zwykle charakter ogniskowy lub wielogniskowy, rzadko rozlany. Obserwowano ostrą lub przewlekłą mielopatię, chorobę neuronu ruchowego, napady padaczkowe, podostrą lub ostrą encefalopatię oraz jałowe zapalenie opon mózgowych. W niektórych przypadkach objawy kliniczne i zmiany w MR naśladują stwardnienie rozsiane. Uszkodzenie istoty białej w obrazach MR wykazano u 70% chorych, z czego w 40% spełniało ono radiologiczne kryteria SM.

U 20–70% chorych z zespołem Sjögrena występują objawy psychiatryczne w postaci zaburzeń depresyjnych, lękowych, poznawczych oraz otępienia. Rzadko obserwowane są krótkie zaburzenia psychotyczne lub zespół maczajeniowy.

Zapalenie wielomięśniowe (PM, *polymyositis*) oraz **zapalenie skórno-mięśniowe** (DM, *dermatomyositis*) może wystąpić w każdym wieku, jednak szczyt zachorowań przypada na 10.–15. i 45.–60. rż. PM/DM rozwija się zazwyczaj podostro. Zajmuje głównie mięśnie obręczy barkowej i biodrowej, karku oraz grzbietu, dość często mięśnie gardła, przełyku i krtani, rzadko mięśnie dystalne kończyn. Zmiany zapalne mogą obejmować serce, struktury śródmiąższowe płuc oraz naczynia. U chorych na PM/DM można stwierdzić przeciwciała swoiste dla zapalenia mięśni (głównie przeciwko syntetazom aminoacylo-tRNA) oraz przeciwciała skojarzone z zapaleniem mięśni. Proces uszkodzenia mięśni w PM zapoczątkowują komórkowe reakcje immunologiczne, natomiast w DM — reakcje humoralne.

Jednym z objawów **reumatoidalnego zapalenia stawów** jest zapalenie małych i średnich naczyń, które może być przyczyną uszkodzenia układu nerwowego, zarówno obwodowego (polineuropatie, mnogie mononeuropatie), jak i ośrodkowego (zatorowo-zakrzepowe uszkodzenie mózgu). W części przypadków obserwuje się osłabienie, zanik i kurcze mięśni, mialgię oraz uczucie zmęczenia, którym towarzyszy wzrost wartości CPK w surowicy. Rzadko opisywano podwichnięcie w odcinku szyjnym kręgosłupa z wtórnym uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Ucisk rozrastającej się maziówki stawowej na więzadło poprzeczne nadgarstka może stanowić przyczynę zespołu kanału nadgarstka.

Guzkowe zapalenie wiałotętnicze (*polyarteritis nodosa*) charakteryzuje się odcinkowym, martwiczym zapaleniem

średnich i małych tętnic. Naciek zapalny powoduje rozwarstwienie ściany naczynia, zniszczenie błony środkowej, sprężystej, wewnętrznej oraz przydanki. Następstwem tych zmian jest zwężenie naczyń, tworzenie się zakrzepów, a w wyniku osłabienia ściany naczynia powstawanie tętniaków. Uszkodzenie naczyń mózgowych może doprowadzić do zakrzepicy lub krwotoku w obrębie OUN, może też być przyczyną padaczki. Zapalenie naczyń odżywiających nerwy stanowi podłoże polineuropatii lub wielogniskowej mononeuropatii. Wśród uszkodzenia nerwów czaszkowych opisywano osłabienie słuchu, porażenie nerwu twarzowego i nerwów gałkoruchowych, neuropatię nerwu wzrokowego oraz zaburzenia reaktywności źrenic.

Szczególny problemem w niektórych schorzeniach tkanki łącznej mogą stanowić ogniska demielinizacji istoty białej mózgu i rdzenia. Zmiany tego typu obserwowano w SLE, chorobie Behçeta, zespole Sjögrena, twardzinie układowej, zespole antyfosfolipidowym, rzadziej w innych kolagenozach. Wobec podobieństwa obrazu klinicznego oraz MR są one trudne do różnicowania ze zmianami obserwowanymi w stwardnieniu rozsianym. W tych przypadkach mogą być użyteczne badania serologiczne oraz PMR. Dodatkową trudnością może natomiast być współwystępowanie stwardnienia rozsianego z innymi chorobami autoimmunologicznymi, także chorobami tkanki łącznej.

